

Pengaruh Alfa Tokoferol terhadap Efek Ototoksik Sisplatin

Yanuar Iman Santosa¹, Dindy Samiadi¹, Nur Akbar Aroeman¹, Pandji Irani Fianza²

¹ Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas

Kedokteran Universitas Padjadjaran / RS Dr. Hasan Sadikin Bandung

² Departemen Ilmu penyakit Dalam Divisi Hematologi – Onkologi Medik Fakultas

Kedokteran Universitas Padjadjaran / RS Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Kemoterapi sisplatin memiliki efek samping ototoksik, diperantarai radikal bebas, mengakibatkan kematian sel rambut luar koklea, menyebabkan gangguan dengar. Alfa tokoferol memiliki efek otoprotektif terhadap sisplatin pada hewan coba. Diperlukan penelitian lebih lanjut pada manusia. Tujuan penelitian mengukur fungsi pendengaran untuk mengetahui pengaruh pemberian alfa tokoferol peroral dalam pencegahan efek ototoksik sisplatin. Dilakukan penelitian uji klinis acak di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) pada Desember 2011–Februari 2012 pada dua kelompok. Kelompok perlakuan menjalani pengobatan standar kemoterapi sisplatin dengan tambahan alfa tokoferol peroral dengan dosis 400 International Unit (IU) perhari sejak 1 hari sebelum kemoterapi selama 30 hari. Kelompok kontrol menjalani pengobatan standar kemoterapi sisplatin. Pemeriksaan fungsi pendengaran dilakukan dengan timpanometri, audiometri, dan *Distortion Product Otoacoustic emission* (DPOAE) sebelum kemoterapi dan setelah kemoterapi siklus pertama dan kedua. Didapatkan hasil kejadian ototoksik setelah siklus pertama lebih rendah secara bermakna pada kelompok 1 (33,3%) dibandingkan kelompok 2 (66,7%) ($p=0,046$, CI=95%). Demikian juga dengan kejadian ototoksik setelah siklus kedua lebih rendah secara bermakna pada kelompok 1 (50%) dibandingkan kelompok 2 (88,9%) ($p=0,027$, CI=95%). Simpulan, terapi alfa tokoferol 400 IU peroral dapat mencegah efek ototoksik sisplatin.

Kata kunci: alfa tokoferol, ototoksik, sisplatin

Effects of Alpha Tocopherol Againsts Cisplatin–Induced Ototoxicity

Abstract

Ototoxicity is a known side effect of cisplatin chemotherapy due to formation of free radicals causing death to cochlear outer hair cells, resulting in hearing loss. Alpha tocopherol has otoprotective effects towards cisplatin in animal studies. Further human studies are needed. The objective of this study is to measure hearing function to know the otoprotective effects of alpha tocopherol against cisplatin. A randomized control trial was done in Dr. Hasan Sadikin Hospital in December 2011–February 2012 in 2 groups. Treatment group received standard cisplatin chemotherapy treatment and alpha tocopherol 400 International Unit (IU)/day since 1 day before treatment for 30 days. Control group received standard cisplatin chemotherapy treatment. Hearing evaluation was done with tympanometry, audiometry and Distortion Product Otoacoustic emission (DPOAE) before and after the first and second cycle of chemotherapy. Results showed that ototoxic incident after first cycle of chemotherapy is significantly lower in group 1 (33.3%) than group 2 (66.7%) ($p=0.046$, $CI=95\%$). Ototoxic incident after second cycle of chemotherapy is significantly lower in group 1 (50%) than group 2 (88.9%) ($p=0.027$, $CI=95\%$). In conclusion, alpha tocopherol 400 IU by oral intake can prevent cisplatin-induced ototoxicity.

Key words: *alpha tocopherol, cisplatin, ototoxicity*

Pendahuluan

Sisplatin adalah obat kemoterapi yang masih digunakan secara luas pada keganasan epitelial di berbagai bidang, termasuk di Telinga Hidung Tenggorok–Bedah Kepala Leher (THT–KL). Pada tahun 2007 di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung, 36% dari 369 penderita keganasan menjalani kemoterapi sisplatin.¹

Efek samping sisplatin antara lain nefrotoksik, hepatotoksik, neurotoksik, dan ototoksik. Angka kejadian dan derajat beratnya ototoksisitas akibat sisplatin bergantung kepada usia, dosis, jumlah siklus terapi, keadaan ginjal, dan pemberian obat ototoksik lainnya secara bersamaan.² Kejadian ototoksik akibat sisplatin menurut Rybak dkk.³ terjadi pada 75–100% pasien. Angka kejadian yang hampir sama dilaporkan oleh Kristianti¹ sebesar 70%.

Mekanisme ototoksik sisplatin diperantarai oleh pembentukan radikal bebas dalam jumlah besar yang mengakibatkan kematian sel rambut luar koklea, terutama di daerah basal koklea yang gejalanya berupa gangguan dengar nada tinggi dengan atau tanpa tinitus.⁴ Gangguan dengar yang terjadi bersifat sensorineural, bilateral, progresif dan permanen.⁴ Gangguan dengar dapat muncul setelah pemberian dosis yang pertama atau beberapa hari, bahkan bulan setelah pemberian dosis terakhir.²

Rybak dkk.³ dalam tulisannya membahas tentang mekanisme ototoksisitas akibat sisplatin. Disebutkan bahwa sisplatin berinteraksi dengan jaringan koklea antara lain sel rambut luar organ korti, stria vaskularis, ligamen spiral, dan sel ganglion spiral menghasilkan respons pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dalam jumlah yang banyak dan pada saat bersamaan juga menekan sistem enzim antioksidan alami yang seharusnya dapat membuang dan menetralkan peningkatan superoksida ini.

Sisplatin terakumulasi di koklea karena struktur anatomi yang unik dan terisolasi seolah–olah seperti sistem yang tertutup sehingga tidak dapat membuang keluar radikal bebas yang terbentuk secara cepat yang mengakibatkan radikal bebas terkumpul di koklea, sehingga

terintegrasi ke *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan menyebabkan inefisiensi dan gangguan fungsi sintesis enzim normal di koklea.³

Hal ini berakibat penumpukan ROS disertai dengan penurunan sistem enzim antioksidan dalam koklea seperti *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), *glutathione reductase* (GSH-R) yang mengakibatkan kerusakan sel dan apoptosis.³

Rybak dkk.³ juga menyebutkan bahwa dalam usaha mencegah efek ototoksik akibat sisplatin dapat digunakan tiga macam golongan obat yaitu golongan neurotropik, anti apoptotik, dan antioksidan. Berdasarkan mekanisme ototoksik sisplatin maka golongan antioksidan adalah golongan yang sesuai untuk mencegah ototoksik akibat sisplatin.

Beberapa jenis antioksidan yang telah diteliti untuk mencegah efek ototoksik sisplatin antara lain *sodium thiosulphate*, *N-acetyl Cysteine* (NAC), *lipoic acid*, *amifostine*, *D-methionine*, asam askorbat (vitamin C), dan alfa tokoferol.³

Sodium thiosulphate dan *N-acetyl Cysteine* (NAC) dapat berinteraksi dengan sisplatin dengan membentuk ikatan kovalen yang mengakibatkan sisplatin menjadi bentuk tidak aktif kemudian diekskresikan melalui ginjal sehingga efektivitas anti tumornya dapat terganggu.³

Amifostine meskipun dilaporkan dapat mencegah ototoksik pada penelitian binatang, ternyata tidak dapat memberikan hasil yang sama pada uji klinis pada manusia.³

Lipoic acid dan *D-methionine* dilaporkan dapat mencegah efek ototoksik akibat sisplatin pada hewan coba namun belum ada laporan tentang uji klinis pada manusia dan keduanya belum digunakan secara luas secara klinis.³

Vitamin A, vitamin C, dan vitamin E dikenal sebagai antioksidan dan sudah digunakan luas pada manusia. Zaidi dan Banu⁵ pada tahun 2004 melakukan penelitian pada tikus untuk mengetahui antioksidan mana diantara vitamin A, vitamin C, dan vitamin E yang paling baik dalam mencegah stres oksidatif. Hasilnya menunjukkan bahwa vitamin E memiliki efek yang paling baik dibandingkan vitamin A dan vitamin C dalam

mempertahankan fungsi sistem antioksidan alami melalui pengukuran aktivitas SOD, *catalase* dan *glutathione peroxidase* dan mengurangi terjadinya peroksidasi lemak.

Fetoni dkk.⁶ pada tahun 2004 berhasil membuktikan pada hewan coba bahwa ternyata di daerah koklea yang rusak akibat sisplatin terutama adalah daerah basal, sedangkan bagian apikal tampak sedikit terpengaruh, sesuai dengan gejala klinis ditemukan gangguan dengar berat di frekuensi tinggi namun hanya gangguan ringan pada frekuensi rendah. Fetoni dkk.⁶ juga berhasil membuktikan bahwa alfa tokoferol dapat mencegah kejadian ototoksik dengan cara menghambat pembentukan radikal bebas, menekan proses peroksidase lipid, dan membersihkan anion *superoxide* (O_2^-) secara langsung sehingga menghambat apoptosis.

Pace dkk.⁷ beberapa kali melakukan penelitian menggunakan alfa tokoferol pada pasien tumor ganas yang menerima kemoterapi sisplatin, dengan melihat pencegahan efek neurotoksik sisplatin, bukan pencegahan efek ototoksik. Pada tahun 2003, Pace dkk.⁷ melakukan penelitian pada penderita tumor ganas yang menerima sisplatin dan berhasil membuktikan pemberian alfa tokoferol dengan dosis 300 mg/hari dapat menurunkan angka kejadian neurotoksisitas, pada kelompok perlakuan insiden neurotoksisitas sebesar 30%, sedangkan kelompok kontrol 85%.

Efek neurotoksik dan ototoksik akibat sisplatin diperantarai oleh proses yang sama yaitu terbentuknya radikal bebas yang berlebihan. Pada penelitian terdahulu telah diketahui bahwa alfa tokoferol atau vitamin E sudah terbukti mempunyai peran neuroprotektif terhadap efek neurotoksik akibat sisplatin pada manusia. Melihat kesamaan dalam proses patofisiologi tersebut, diharapkan alfa tokoferol juga mempunyai peran otoprotektif terhadap efek ototoksik akibat siplatin pada manusia. Beberapa uji pada hewan coba telah berhasil membuktikan hal tersebut, namun masih diperlukan penelitian pada manusia untuk dapat memastikan peran otoprotektif alfa tokoferol terhadap efek ototoksik akibat sisplatin pada manusia.

Tujuan penelitian untuk membuktikan pengaruh pemberian alfa tokoferol peroral dalam hal mencegah efek ototoksik sisplatin dengan cara mengukur ambang dengar sebelum dan sesudah kemoterapi.

Metode

Pada penelitian ini digunakan metode uji klinis acak (*randomized control trial*) dengan perlakuan pemberian alfa tokoferol dan kelompok kontrol yang tidak menerima alfa tokoferol pada subjek penelitian penderita tumor ganas di RSHS yang menjalani kemoterapi sisplatin.

Subjek penelitian semua penderita tumor ganas di poliklinik Hemato-Onkologi Ilmu Penyakit Dalam (IPD) RSHS yang mendapat kemoterapi sisplatin yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi adalah penderita tumor ganas yang mendapat kemoterapi sisplatin tunggal atau kombinasi dengan obat kemoterapi lainnya yang tidak bersifat ototoksik, usia 14–59 tahun, belum mendapat terapi alfa tokoferol, dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian. Adapun kriteria eksklusi adalah penderita sedang menjalani pengobatan dengan obat yang bersifat ototoksik lainnya dan terdapat perforasi membran timpani.

Variabel yang diukur dalam penelitian ini alfa tokoferol sebagai variabel bebas, fungsi pendengaran sebagai variabel tergantung; usia, jenis kelamin, dosis sisplatin sebagai variabel perancu.

Data pertama diambil sebelum pasien menjalani kemoterapi sisplatin dan pemberian alfa tokoferol. Data pertama yang diambil adalah pemeriksaan fisik THT–KL, timpanometri, audiometri nada murni dan DPOAE. Data kedua dan ketiga yang diambil adalah data hasil pemeriksaan audiometri nada murni dan DPOAE setelah pemberian sisplatin siklus pertama dan setelah pemberian sisplatin siklus kedua.

Analisis data pada hasil penelitian ini diproses dengan SPSS. Kejadian ototoksik dan derajat ototoksik dianalisis dengan menggunakan uji khi-kuadrat atau uji *eksak fisher* jika ada nilai $a/b/c/d < 5$, dengan kemaknaan uji ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin Bandung

Hasil

Selama periode Desember 2011–Februari 2012 didapatkan 25 pasien yang diperiksa, 5 pasien harus dieksklusi karena 2 pasien terdapat perforasi membran timpani dan 3 pasien mengalami gangguan fungsi ginjal. Selama penelitian berlangsung 2 orang pasien *drop out*, 1 pasien mengalami perburukan kondisi umum dan 1 orang pasien meninggal dunia, sehingga pasien yang dapat menyelesaikan penelitian sejumlah 18 yang dibagi menjadi 2, kelompok perlakuan dan kontrol secara acak. Adapun kejadian ototoksik dianalisis masing–masing telinga secara terpisah, sehingga didapatkan 36 data dari 18 pasien. Karakteristik umum penderita tumor ganas yang menjadi subjek penelitian meliputi usia, jenis kelamin dan diagnosis.

Dilakukan perhitungan statistik dengan uji *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui normalitas distribusi data dan hasilnya $p > 0,05$ yang berarti distribusi data normal, sehingga digunakan mean dan simpang baku sebagai ukuran penyebaran data, kemudian dilakukan uji statistik dengan *independent samples test* untuk mengetahui apakah ada perbedaan rerata usia pada kedua kelompok tersebut yang hasilnya $p = 0,403$ ($p > 0,05$) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Usia (tahun)	Perlakuan	Kontrol
< 30	2 (22%)	0
30 – 39	1 (12%)	1 (12%)
40 – 49	3 (33%)	3 (33%)
50 – 59	3 (33%)	5 (55%)
Jumlah	9 (100%)	9 (100%)
Mean	44,56 tahun	49,22 tahun
Simpang baku	4,670	2,768
<i>Independent samples test (CI 95%) p=0,403</i>		
Jenis Kelamin	Perlakuan	Kontrol
Laki – laki	5 (55,6%)	7 (77,8%)
Perempuan	4 (44,4%)	2 (22,2%)
Total	9 (100%)	9 (100%)
<i>uji eksak fisher p=0,620</i>		

Jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan pada kedua kelompok (Tabel 1), kemudian dilakukan uji *eksak fisher* dengan hasil $p=0,620$ ($p>0,05$) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua variabel tersebut.

Tabel 2 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Diagnosis dan Dosis

Diagnosis	Perlakuan	Kontrol	Jumlah total
Karsinoma Nasofaring	8 (88,8%)	7 (77,8%)	15 (83,3%)
Karsinoma Basis Lidah	1 (11,1%)	0	1 (5,6%)
Karsinoma laring	0	1 (11,1%)	1 (5,6%)
Karsinoma Paru	0	1 (11,1%)	1 (5,6%)
Jumlah dalam kelompok	9 (100%)	9 (100%)	18 (100%)

Dosis			
Kelompok	N	Rerata	Simpang baku
Perlakuan	18	151,11	17,112
Kontrol	18	158,89	15,676
<i>Independent samples test (CI 95%) p=0,164</i>			

Diagnosis tumor ganas terbanyak yang menjalani kemoterapi sisplatin adalah karsinoma nasofaring (Tabel 2). Dosis rata-rata kelompok perlakuan sebesar 151,11 mg dengan simpang baku 17,112 dan kelompok kontrol sebesar 158,89 mg dengan simpang baku 15,676 (Tabel 2). Dilakukan analisis statistik dengan uji *independent samples test* untuk mengetahui apakah ada perbedaan rerata dosis terapi pada kedua kelompok tersebut yang hasilnya $p=0,164$ ($p>0,05$) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna (Tabel 2).

Tabel 3 Karakteristik Data Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Timpanometri

Pemeriksaan	Tipe	Perlakuan	Kontrol	Jumlah total
Timpanometri				
	A	2 (11,1%)	7 (38,9%)	9 (25,0%)
	As	3 (16,7%)	4 (22,2%)	7 (19,4%)
	B	12 (66,7%)	7 (38,9%)	19 (52,8%)
	C	1 (5,6%)	0	1 (2,8%)
Jumlah dalam kelompok		18 (100%)	18 (100%)	36 (100%)

Data pada penelitian menunjukkan hasil pemeriksaan timpanometri yang berbeda-beda sebelum diberikan kemoterapi sisplatin dosis tinggi, hal ini menunjukkan bahwa subjek penelitian merupakan subjek yang tidak homogen (Tabel 3). Bahkan hanya sebagian kecil data (25%) yang menunjukkan hasil timpanometri tipe A yang menggambarkan kondisi telinga tengah yang normal, dan sebagian besar data (75%) menunjukkan hasil timpanometri selain tipe A yang menggambarkan terdapat kelainan di telinga tengah.

Hal ini merupakan temuan penting dalam penelitian ini sehingga penilaian kejadian dan derajat ototoksik akan lebih akurat apabila menggunakan hasil pemeriksaan yang tidak terpengaruhi oleh fungsi telinga tengah yaitu dengan menggunakan data *bone conduction* (BC) dari audiometri. Adapun data hasil pemeriksaan DPOAE akan tetap ditampilkan namun dengan catatan bahwa hasilnya tidak akurat karena adanya kelainan di telinga tengah.

Kejadian ototoksistas dinilai dengan kriteria menurut *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA) dan *the National Cancer Institute Common Criteria for Adverse Events* (CTCAE)⁴ sebagai penurunan sebesar 20 dB atau lebih pada audiometri nada murni pada satu frekuensi atau penurunan sebesar 10 dB atau lebih pada dua frekuensi yang berdekatan.

Tabel 4 Kejadian Ototoksik setelah kemoterapi I dan II berdasarkan hasil audiometri *Bone Conduction* (BC)

Setelah kemoterapi I	Kejadian Ototoksik		Jumlah
	YA	TIDAK	
Perlakuan	6 (33,3%)	12 (66,7%)	18 (100%)
Kontrol	12 (66,7%)	6 (33,3%)	18 (100%)
uji <i>chi-square</i> p=0,046 (CI=95%)			

Setelah kemoterapi II	Kejadian Ototoksik		Jumlah
	YA	TIDAK	
Perlakuan	9 (50%)	9 (50%)	18 (100%)
Kontrol	16 (88,9%)	2 (11,1%)	18 (100%)
uji <i>eksak fisher</i> p=0,027 (CI=95%)			

Kejadian ototoksik pada kedua kelompok setelah kemoterapi pertama ketika dilakukan analisa statistik dengan uji khi-kuadrat menunjukkan hasil $p=0,046$ ($p<0,05$) yang berarti kejadian ototoksik setelah siklus pertama pada kelompok perlakuan lebih sedikit dibanding kelompok kontrol (Tabel 4).

Kejadian ototoksik pada kedua kelompok setelah kemoterapi kedua ketika dilakukan analisis statistik dengan uji *eksak fisher* menunjukkan hasil $p=0,027$ ($p<0,05$) yang berarti kejadian ototoksik setelah siklus kedua pada kelompok perlakuan lebih sedikit dibanding kelompok kontrol (Tabel 4).

Derajat kejadian ototoksistas dinilai dengan kriteria menurut ASHA dan CTCAE⁴ sebagai derajat 1, ambang dengar turun 15–25 dB dari pemeriksaan sebelumnya (satu tahun), di rata-rata pada 2 atau lebih frekuensi yang berurutan; derajat 2: ambang dengar turun 25–90 dB dari pemeriksaan sebelumnya (satu tahun), di rata-rata pada 2 atau lebih frekuensi yang berurutan; derajat 3: penurunan pendengaran yang membutuhkan intervensi alat bantu dengar (>20 dB bilateral pada frekuensi percakapan, >30 dB unilateral pada frekuensi percakapan); derajat 4: penurunan pendengaran yang membutuhkan intervensi alat bantu dengar dan implan koklea.

**Tabel 5 Derajat Ototoksik setelah kemoterapi I dan II
berdasarkan hasil audiometri Bone Conduction (BC)**

Setelah kemoterapi I		Derajat Ototoksik			Jumlah
Kelompok		Derajat 0	Derajat 1	Derajat 2	
Perlakuan		12 (66,7%)	6 (33,3%)	0	18 (100%)
Kontrol		6 (33,3%)	12 (66,7%)	0	18 (100%)

uji *chi-square* $p=0,046$ (CI=95%)

Setelah kemoterapi II		Derajat Ototoksik			Jumlah
Kelompok		Derajat 0	Derajat 1	Derajat 2	
Perlakuan		9 (50%)	7 (38,9%)	2 (11,1%)	18 (100%)
Kontrol		2 (11,1%)	6 (33,3%)	10 (55,6%)	18 (100%)

Uji *chi-square* $p=0,007$

Derajat ototoksik yang terjadi pada kedua kelompok setelah kemoterapi pertama, dengan catatan derajat 0 berarti tidak terjadi ototoksik (Tabel 5). Ketika dilakukan analisis statistik dengan uji khi-kuadrat menunjukkan hasil $p=0,046$ ($p<0,05$) yang berarti derajat kejadian ototoksik setelah siklus pertama pada kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol.

Derajat ototoksik yang terjadi pada kedua kelompok setelah kemoterapi kedua, dengan catatan derajat 0 berarti tidak terjadi ototoksik. Ketika dilakukan analisis statistik dengan uji khi-kuadrat menunjukkan hasil $p=0,007$ ($p<0,05$) yang berarti derajat kejadian ototoksik setelah siklus kedua pada kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol (Tabel 5).

Tabel 6 Hasil DPOAE

	Pre kemoterapi		Paska kemoterapi I		Paska kemoterapi II	
	<i>PASS</i>	<i>REFER</i>	<i>PASS</i>	<i>REFER</i>	<i>PASS</i>	<i>REFER</i>
Kelompok Perlakuan	7	11	6	12	4	14
Kelompok Kontrol	4	14	4	14	2	16

Data pada pemeriksaan DPOAE tidak sesuai dengan yang diharapkan (Tabel 6). Peneliti mengharapkan data DPOAE prakemoterapi seharusnya sebagian besar *PASS*/lulus yang berarti fungsi sel rambut luar koklea normal, baik pada kelompok perlakuan dan kontrol kemudian pada pemeriksaan DPOAE pasca kemoterapi pertama dan kedua baru diperoleh data yang *REFER*/rujuk yang artinya mungkin ada kelainan fungsi sel rambut luar koklea sehingga memerlukan pemeriksaan lebih lanjut.

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita tumor ganas yang mendapatkan kemoterapi sisplatin dosis tinggi terbanyak pada usia 50–59 tahun. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Kristianti¹ dimana usia terbanyak terjadi pada >40 tahun. Hal yang

serupa juga dilaporkan oleh Suryaningrum⁸ dalam penelitiannya dimana usia terbanyak pada kelompok usia 50–59 tahun.

Usia adalah salah satu variabel perancu dalam penelitian ini bersama dengan jenis kelamin dan dosis sisplatin. Hal ini disadari oleh peneliti, yang kemudian dilakukan uji statistik dengan *independent samples test* untuk mengetahui apakah ada perbedaan rerata usia pada kedua kelompok tersebut yang hasilnya $p=0,403$ ($p>0,05$) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada variabel usia pada kedua kelompok perlakuan dan kontrol.

Karakteristik penderita menurut jenis kelamin (Tabel 1), menunjukkan bahwa penderita tumor ganas lebih banyak dialami oleh laki–laki dibandingkan perempuan. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Kristianti¹, Suryaningrum⁸, Pulte dan Brenner⁹.

Suryaningrum⁸ pada tahun 2011 berhasil membuktikan bahwa pemberian kombinasi vitamin C dan E dapat meringankan dan memperlambat penurunan nilai ambang pendengaran sensorineural akibat sisplatin pada penderita kanker kepala leher. Dalam penelitian tersebut tidak digunakan kriteria ototoksik dari CTCAE untuk menentukan ada atau tidaknya kejadian ototoksik pada subjek penelitiannya, tetapi hanya dihitung selisih nilai ambang pendengaran kemudian membandingkan dengan kelompok kontrol.

Hal ini berbeda dengan penelitian ini yang dilihat adalah ada atau tidaknya kejadian ototoksik dan derajat keparahan kejadian ototoksik tersebut berdasarkan kriteria CTCAE kemudian membandingkannya dengan kontrol.

Jenis kelamin juga merupakan variabel perancu dalam penelitian ini, tetapi dari uji *eksak fisher* hasilnya tidak berbeda ($p=0,620$), tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kedua variabel tersebut, sehingga kedua kelompok penelitian dapat dianggap homogen.

Diagnosis terbanyak pada penelitian ini adalah karsinoma nasofaring (Tabel 2). Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Kristianti¹ dan Suryaningrum⁸ di Indonesia. Pulte dan Brenner⁹ melaporkan hasil yang berbeda dimana dari 96.174 data pasien kanker kepala dan

leher yang dikumpulkan sejak tahun 1973 sampai dengan 2006 di Amerika Serikat yang menempati urutan pertama adalah kanker rongga mulut diikuti oleh kanker lidah, kanker bibir, kanker tonsil, kanker hipofaring baru kemudian kanker nasofaring.

Dosis sisplatin yang digunakan dalam penelitian ini adalah 100mg/m^2 . Dosis yang diterima masing-masing penderita bervariasi bergantung pada berat badan dan tinggi badan yang menentukan luas permukaan tubuh penderita. Adapun rerata dosis yang diterima kedua kelompok telah dilakukan analisis statistik dengan uji *independent samples test* untuk mengetahui apakah ada perbedaan rerata dosis terapi pada kedua kelompok tersebut yang hasilnya $p=0,164$ ($p>0,05$) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna (Tabel 2).

Data hasil pemeriksaan timpanometri pada penelitian ini (Tabel 3) menunjukkan hasil yang berbeda bila dibandingkan dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilaporkan oleh Kristianti¹, dimana 56 dari 60 data penelitiannya menunjukkan hasil timpanometri tipe A, dan 4 sisanya adalah tipe As, sehingga pada penelitian tersebut penentuan kejadian ototoksik dapat menggunakan hasil pemeriksaan DPOAE.

Namun dalam penelitian ini data pada hasil pemeriksaan DPOAE tidak dapat digunakan dalam analisis lebih lanjut karena dengan hasil hanya 25% data yang hasil timpanometri menunjukkan hasil tipe A, yang berarti tidak ada kelainan di telinga tengah, maka 75% data sisanya akan menghasilkan data yang tidak akurat karena hasil pemeriksaan DPOAE terpengaruhi oleh keadaan di telinga tengah.¹⁰

Hasil timpanometri yang sebagian besar tidak normal ini dapat disebabkan oleh patofisiologi dari karsinoma nasofaring, dimana lokasi awal timbulnya karsinoma nasofaring adalah dari daerah *fossa rosenmuller* di dinding lateral nasofaring yang dapat menyebar dan menimbulkan obstruksi tuba eustachius sehingga menyebabkan terjadinya tuli konduktif akibat otitis media.¹¹

Namun demikian kejadian dan derajat ototoksisitas yang terjadi masih bisa diamati dengan menggunakan hasil pemeriksaan audiometri nada murni hantaran tulang (*Bone Conduction*, BC) karena pemeriksaan audiometri dengan BC berfungsi untuk mengukur kepekaan mekanisme sensorineural (koklea dan saraf auditori). Audiogram hantaran tulang diperoleh dengan cara memberikan bunyi langsung ke tengkorak pasien dengan memasang vibrator hantaran tulang langsung ke tulang mastoid. Stimulasi langsung diberikan ke koklea dengan mengabaikan telinga tengah.¹²

Hasil diperoleh dengan cara menghitung selisih antara pemeriksaan audiometri BC prakemoterapi dan pascakemoterapi pertama setiap data secara manual, kemudian dengan mengacu pada kriteria definisi kejadian ototoksik menurut ASHA dan CTCAE⁴ sebagai penurunan sebesar 20 dB atau lebih pada audiometri nada murni pada satu frekuensi atau penurunan sebesar 10 dB atau lebih pada pada dua frekuensi yang berdekatan (Tabel 4), kemudian dilakukan analisis statistik dengan uji khi-kuadrat menunjukkan hasil $p=0,046$ ($p<0,05$) yang berarti kejadian ototoksik setelah siklus pertama pada kelompok perlakuan lebih sedikit dibanding kelompok kontrol.

Hasil diperoleh dengan cara menghitung selisih antara pemeriksaan audiometri BC prakemoterapi dan pascakemoterapi kedua setiap data secara manual (Tabel 4), kemudian dilakukan analisa statistik dengan uji *eksak fisher* menunjukkan hasil $p=0,027$ ($p<0,05$) yang berarti kejadian ototoksik setelah siklus kedua pada kelompok perlakuan lebih sedikit dibanding kelompok kontrol.

Derajat ototoksik yang terjadi pada kedua kelompok setelah kemoterapi pertama dan kedua, dengan catatan derajat 0 berarti tidak terjadi ototoksik (Tabel 5). Hasil setelah kemoterapi pertama dilakukan analisis statistik dengan uji khi-kuadrat menunjukkan hasil $p=0,046$ ($p<0,05$) yang berarti derajat kejadian ototoksik setelah siklus pertama pada kelompok perlakuan lebih ringan dibanding kelompok kontrol. Hasil setelah kemoterapi

kedua dilakukan analisis statistik dengan uji khi-kuadrat menunjukkan hasil $p=0,007$ ($p<0,05$) yang berarti derajat kejadian ototoksik setelah siklus kedua pada kelompok perlakuan lebih ringan dibanding kelompok kontrol.

Data pada pemeriksaan DPOAE tidak sesuai dengan perkiraan sebelumnya (Tabel 6). Data DPOAE prakemoterapi seharusnya sebagian besar *PASS* baik pada kelompok perlakuan dan kontrol kemudian pada pemeriksaan DPOAE pascakemoterapi pertama dan kedua baru diperoleh data yang *REFER*.

Hal ini sesuai dengan prinsip kerja pemeriksaan DPOAE dan patofisiologi dari karsinoma nasofaring seperti yang telah dijelaskan sebelumnya^{10,11} sehingga data DPOAE yang tidak akurat ini tidak digunakan pada analisis statistik. Namun demikian hal ini juga merupakan kelemahan penelitian ini karena data yang digunakan adalah hasil dari pemeriksaan audiometri BC yang sifatnya subjektif.

Data DPOAE yang bersifat objektif dapat digunakan dengan syarat tidak ada kelainan di telinga tengah pasien yang ditandai dengan hasil timpanometri tipe A, namun dalam kasus keganasan kepala dan leher terutama karsinoma nasofaring hal tersebut dapat menjadi kendala.

Pada hasil penelitian ini tampak bahwa pemberian alfa tokoferol dengan dosis 400 IU sekali sehari sejak sebelum kemoterapi selama 30 hari dapat mencegah efek ototoksik setelah kemoterapi siklus pertama dan kedua. Derajat kejadian ototoksik pada kelompok perlakuan yang menerima alfa tokoferol juga lebih rendah. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Suryaningrum⁸ dan Weijl dkk¹³.

Simpulan, alfa tokoferol 400 IU peroral selama 30 hari mencegah efek ototoksik sisplatin.

Daftar Pustaka

1. Kristianti A. Pengaruh sisplatin dosis tinggi terhadap penurunan fungsi sel rambut luar koklea penderita tumor ganas dengan menggunakan DPOAE [tesis]. Bandung. Universitas Padjadjaran; 2008.
2. Schuman RM. Ototoxicity. Dalam: Bailey BJ, penyunting. Head and Neck Surgery – Otolaryngology. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. Bab 148. hlm.645–9.
3. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin ototoxicity and protection : clinical and experimental studies. J Tohoku Exp Med. 2009; 219(3): 177–86.
4. Mudd PA. Inner ear, Ototoxicity [diunduh 8 Agustus 2010]. Tersedia dari : <http://emedicine.medscape.com/article/857679-overview>
5. Zaidi SM, Banu N. Antioxidant potential of vitamins A, E and C in modulating oxidative stress in rat brain. J Clin Chim Acta. 2004; 340 (1–2): 229–33.
6. Fetoni AR, Sergi B, Ferraresi A, Paludetti G, Troiani D. Protective effects of alpha tocopherol and tiopronin against cisplatin induced ototoxicity. J Acta Otolaryngol. 2004;124(4):421–6.
7. Pace A, Giannarelli D, Galie E, Savarese A, Carpano S, Giulia MD, dkk. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. Clin Oncol. 2003;21(5): 927–31.
8. Suryaningrum D. Pengaruh pemberian kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi terhadap penurunan nilai ambang pendengaran sensorineural akibat sisplatin pada penderita kanker kepala dan leher [tesis]. Semarang. Universitas Diponegoro; 2011.
9. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancer in the late 20th and early 21st century : a period analysis. Oncologist. 2010;(15): 994–1001.

10. Probst R, Grevers G, Iro H. Anatomy and physiology of the ear. Dalam: Basic otolaryngology. Thieme. 2006. hlm. 153–61.
11. Dhingra PL. Anatomy of ear. Dalam: Diseases of ear, nose and throat. Elsevier. 2006. hlm. 1–13.
12. Feldman AS, Grimes CT. Audiologi. Dalam: Ballenger JJ, penyunting. Penyakit telinga, hidung, tenggorok, kepala dan leher. Edisi ke-13 . Jilid 2. Jakarta: Binarupa Aksara; 1997. hlm. 273–80.
13. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EGWM, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Zwinderman AH, dkk. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Cancer. 2004;40(11):1713–23.

dr. Yanuar Iman Santosa SP-THT-KL